

Maciej Kołodziej

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Leczenie chorej z zespołem rakowiaka w przebiegu rozsiewu nowotworu neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego

Treatment of a patient with carcinoid syndrome and the dissemination of neuroendocrine neoplasm of the appendix

Adres do korespondencji:

Lek. Maciej Kołodziej
Klinika Endokrynologii
i Terapii Izotopowej,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: mkolodziej@wim.mil.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Kobieta w wieku 71 lat zgłosiła się do Kliniki Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie z powodu podejrzenia rozsiewu nowotworu neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego. Początkowo była leczona długodziałającym analogiem somatostatyny, a następnie radioterapią izotopową. Leczenie oktreotydem prowadzone jest od ponad 7 lat, stabilizacja choroby po radioterapii izotopowej utrzymuje się od prawie 5 lat.

Słowa kluczowe: nowotwór neuroendokrynnny, rakowiak, zespół rakowiaka, PRRT, oktreotyd

ABSTRACT

A 71-year-old woman was admitted to the Clinic of Endocrinology and Isotope Therapy of the Military Institute of Medicine in Warsaw because of suspected dissemination of neuroendocrine neoplasm of the appendix. Initially treated with a long-acting somatostatin analogue, followed by peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). Octreotide treatment has been conducted for over 7 years, the stabilization of the disease after PRRT has been maintained for almost 5 years.

Key words: neuroendocrine tumor, carcinoid, carcinoid syndrom, PRRT, octreotide

Wstęp

Wyrostek robaczkowy stanowi jedną z najczęstszych lokalizacji nowotworów neuroendokrynnych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) przewodu pokarmowego [1]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zapadalności na NEN wyrostka robaczkowego [1–4]. W ponad 50% przypadków zmiany te wykrywane są przypadkowo podczas appendektomii wykonywanej z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego [1]. Większość spośród NEN wyrostka robaczkowego to guzy wysokozróżnicowane, stosunkowo wolno rosnące. Mogą one dawać przerzuty odległe, które w 10–30% przypadków skutkują występowaniem zespołu rakowiaka lub rakowiakowej choroby serca, co wiąże się z nadprodukcją serotoniny przez zmiany przerzutowe obecne w wątrobie [1, 2]. W lecze-

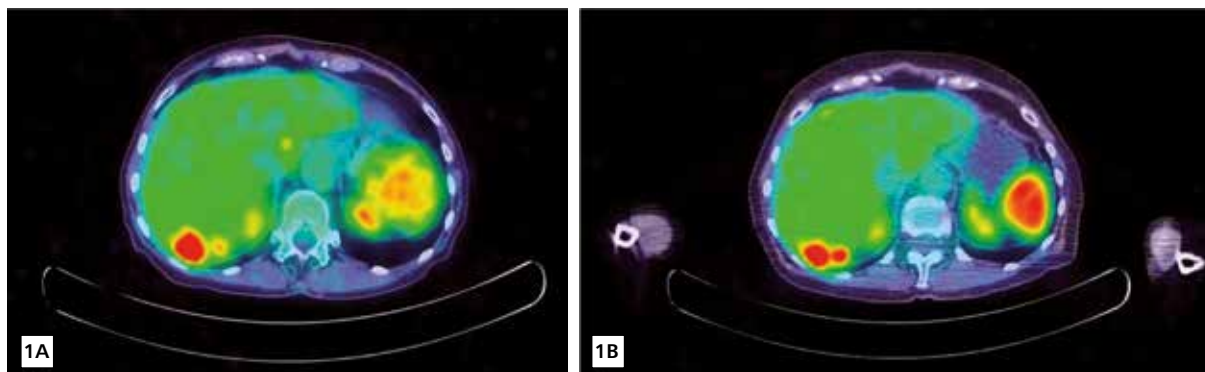
niu zaawansowanych, rozsianych NEN wyrostka robaczkowego główną rolę odgrywają analogi somatostatyny oraz radioterapia izotopowa w przypadku potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów dla somatostatyny w zmianach przerzutowych [1–2, 5–6]

Opis przypadku

Kobieta obecnie 72-letnia, leczona z powodu nadciśnienia tętniczego i prawokomorowej niewydolności serca, zgłosiła się do Kliniki Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) w Warszawie w sierpniu 2012 roku z powodu wysuniętego na podstawie obrazu ultrasonograficznego jamy brzusznej podejrzenia rozsiewu NEN wyrostka robaczkowego.

Pacjentka w pierwszej połowie 1996 roku przeszła operację appendektomii z powodu ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. W badaniu pooperacyjnym w dniu wyrostka stwierdzono ognisko wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego o średnicy 7 mm (NEN G1, Ki67 < 1%, synaptofizyna +, chromogranina +) z naciekiem warstwy mięśniowej wyrostka i obecnością zatorów w naczyniach krwionośnych. Z tego powodu chora została zakwalifikowana do prawostronnej hemikolektomii (w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono ognisk nowotworu). Po leczeniu chirurgicznym pacjentka pozostawała bez kontroli endokrynologicznej i onkologicznej, bez specyficznej terapii. W styczniu 2012 roku kobieta zaczęła się uskarżać na dolegliwości bólowe jamy brzusznej, zaburzenia rytmu wypróżnień pod postacią luźnych stolców i biegunek, pogorszenie tolerancji wysiłku, nasilenie obrzęków obwodowych oraz napadowe zaczerwienienia twarzy, niezależne od pory dnia, wysiłku fizycznego, posiłku i innych czynników. Z tego powodu wykonano u pacjentki badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, stwierdzając liczne hiperechogeniczne zmiany ogniskowe w wątrobie, podejrzane o charakter przerzutowy (największa ze zmian miała średnicę około 30 mm). W celu poszerzenia diagnostyki chora została skierowana do Kliniki Endokrynologii i Terapii Izotopowej WIM, gdzie wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, uwidaczniając liczne dobrze unaczynione zmiany przerzutowe w mięszu obu płatów wątroby, bez innych nieprawidłowości. W wykonanej biopsji gruboigłowej jednej ze zmian ogniskowych wątroby rozpoznano przerzut wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego (NEN G1, Ki67 < 1%, synaptofizyna +, chromogranina +). W rekonstrukcji preparatów histopatologicznych potwierdzono rozsiew z ogniska pierwotnego w wyrostku robaczkowym. W wykonanym w sierpniu 2012 roku obrazowaniu receptorów somatostatynowych (pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową z ^{68}Ga -DOTA-TATE) potwierdzono wysoką ekspresję receptorową w zmianach ogniskowych w obu płatach wątroby (ryc. 1A). W przeprowadzonym wówczas badaniu echokardiograficznym odnotowano cechy niewielkiego przerostu mięśnia sercowego, nieznaczne pogrubienie płatków zastawki aortalnej, niedomykalność zastawki trójdzielnej z frakcją wyrzutową 65%. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę wysokie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy krwi (1676 ng/ml, norma do 100 ng/ml) oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid) w dobowej zbiórce moczu (63 mg/24 h, norma do 8 mg/24 h). Na podstawie całości uzyskanych wyników badań u chorej rozpoznano zespół rakowiaka w przebiegu rozsiewu nowotworu neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego z rakowiakową chorobą serca. Od sierpnia 2012 roku do leczenia włączono długodziałający oktreotyd LAR w dawce 30 mg co 28 dni. W ciągu pierwszych 2 miesięcy prowadzonej terapii stwierdzono znaczącą poprawę kontroli objawów

klinicznych — normalizację rytmu wypróżnień, całkowite ustąpienie epizodów napadowego zaczerwienienia twarzy oraz znaczną redukcję dolegliwości bólowych jamy brzusznej. W badaniach obrazowych wykonanych po 6 oraz 12 miesiącach od włączenia leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny zaobserwowano stabilizację choroby, a w badaniach laboratoryjnych znaczne obniżenie stężenia CgA w surowicy (do 146 ng/ml) oraz utrzymujące się nieznacznie podwyższone stężenie 5-HIAA w dobowej zbiórce moczu (13 mg/24 h). Leczenie kontynuowano do czerwca 2014 roku, kiedy u pacjentki wystąpiło zaostrenie prawokomorowej niewydolności serca ze stwierdzonym w badaniu echokardiograficznym spadkiem frakcji wyrzutowej do 55%. W wykonanych badaniach obrazowych stwierdzono obecność nowych ognisk przerzutowych w mięszu wątroby i odnotowano wzrost stężenia CgA w surowicy krwi do 534 ng/ml. Chora została zakwalifikowana do radioterapii izotopowej z użyciem znakowanych analogów somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*). W okresie od czerwca do grudnia 2014 roku pacjentka w Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej WIM otrzymała 14,8 GBq $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE w 4 kursach po 3,7 GBq każdy (mieszanka izotopowa w proporcji 1:1, tj. 1,85 GBq ^{90}Y -DOTA-TATE na kurs oraz 1,85 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE na kurs). W trakcie leczenia stosowano nefroprotekcję w postaci dożylnego wlewu aminokwasów (Nephroprotect 10% — 1500 ml/kurs) oraz kontynuowano podawanie oktreotydu LAR. Po zakończeniu PRRT uzyskano poprawę kontroli objawów klinicznych, normalizację stężenia 5-HIAA w dobowej zbiórce moczu, prawidłowe stężenie CgA w surowicy krwi, a w badaniach obrazowych wykonanych po 6 miesiącach od zakończenia terapii odnotowano częściowe zmniejszenie się wymiarów zmian przerzutowych w wątrobie (obraz nie spełniał jednak kryteriów częściowej odpowiedzi na leczenie według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) (ryc. 1B). W kolejnych miesiącach w kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano powolny wzrost stężeń kreatyniny oraz cystatyny w surowicy krwi oraz obniżenie wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego do 49 ml/min — na tej podstawie w zestawieniu z obrazem ultrasonograficznym nerek rozpoznano przewlekłą chorobę nerek w stadium G3a — chora została objęta stałą opieką poradni nefrologicznej. Do chwili obecnej, tj. do marca 2020 roku, u pacjentki kontynuowana jest terapia oktreotydem LAR w dawce 30 mg co 28 dni. W kontrolnych badaniach obrazowych stwierdza się stabilizację zmian przerzutowych w wątrobie, w badaniach laboratoryjnych prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie CgA w surowicy krwi. Odnotowuje się też satysfakcjonującą kontrolę objawów zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca, z okresowo występującymi zaburzeniami tolerancji wysiłku i dusznością wysiłkową o nasileniu miernym lub umiarkowanym (NYHA II, *New York Heart Association*). Od rozpoznania nowotworu neuroendokrynnego minęły do chwili obecnej



Rycina 1. Badanie PET/CT z ^{68}Ga -DOTATE u pacjentki z rozsiałym NEN wyrostka robaczkowego. Widoczne zmiany przerzutowe w wątrobie z wysoką ekspresją receptorową (A) oraz stabilizacja zmian przerzutowych po radioterapii izotopowej w trakcie leczenia analogiem somatostatyny (B)

24 lata, od włączenia do leczenia długodziałającego analogu somatostatyny — ponad 7 lat. Stabilizacja uzyskana dzięki zastosowaniu radioterapii izotopowej wynosi obecnie 64 miesięcy.

Dyskusja

Prezentowany przypadek chorej z rozsiałym NEN wyrostka robaczkowego pokazuje jego powolny wzrost i wieloletni przebieg. W opisywanym przypadku zwraca uwagę długi (16 lat) czas pomiędzy przeprowadzonym leczeniem operacyjnym a wystąpieniem zauważalnych dla pacjentki objawów zespołu rakowiaka, pomimo wcześniej stwierdzonej prawokomorowej niewydolności serca, będącej składową rakowiakowej choroby serca. Stąd może płynąć wniosek, że chorzy z rozpoznaniem NEN po skutecznym leczeniu operacyjnym, nawet bez obecności zmian przerzutowych w badaniach obrazowych, powinni pozostawać pod opieką ośrodka doświadczonego w diagnostyce i kontroli NEN, co jest zgodne z polskimi i europejskimi zaleceniami [2, 7]. U omawianej chorej włączenie długodziałającego analogu somatostatyny jako pierwszej linii terapii przyniosło pozytywny efekt w postaci znacznej redukcji objawów klinicznych, a także stabilizacji strukturalnej choroby. Badanie PROMID jako pierwsze randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy nie tylko wykazało skuteczność oktreotydu w kontroli objawów zespołu rakowiaka, ale także potwierdziło jego działanie antyproliferacyjne i udowodniło bezpieczeństwo długotrwałego stosowania [8]. Jako drugą linię leczenia zastosowano u opisywanej pacjentki radioterapię izotopową z użyciem mieszanki izotopów itru i lutetu sprzężonych z analogami somatostatyny. W przypadku progresji NEN wywodzących się ze środkowego odcinka jelita, przy potwierdzeniu w badaniu izotopowym wysokiej ekspresji receptorowej w zmianach przerzutowych, radioterapia izotopowa jest skuteczną formą leczenia, co zostało potwierdzone w pierwszym randomizowanym badaniu

NETTER-1 oraz w badaniach retrospektywnych [5, 6]. W badaniu NETTER-1 szacowana mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 40 miesięcy. Jednak ze względu na stosowane promieniowanie jonizujące oraz wydalanie izotopu przez nerki leczenie izotopowe może być obciążone pewnym ryzykiem wystąpienia nefro- i mielotoksyczności (sięgającym 2%) [5].

Podsumowanie

Długodziałający analog somatostatyny pozwolił na dobrą kontrolę objawów zespołu rakowiaka, który ujawnił się w długim odstępie czasu po leczeniu operacyjnym guza pierwotnego. Dodatkowe włączenie radioterapii izotopowej pozwoliło uzyskać długotrwałą stabilizację choroby.

Piśmiennictwo

1. Bednarczuk T., Bolański M., Zemczak A. i wsp. Neuroendocrine neoplasm of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2017; 68: 223–226.
2. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorcia J., Strzelczyk J. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2017; 68: 79–110.
3. Trifunak-Mulder M., Lewkowicz E., Wysocka K. i wsp. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Krakow and Krakow district in 2007–2011. *Endokrynol. Pol.* 2017; 68: 42–46.
4. Ramage J.K., De Herder W.W., Delle Fave G. i wsp. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139–143.
5. Kunikowska J., Pawlak D., Bak M.I. i wsp. Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann. Nucl. Med.* 2017; 31: 347–356.
6. Strosberg J., Wolin E., Chasen B. i wsp. NETTER-1 phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ^{177}Lu -Dotatate: Efficacy and safety results. *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 629.
7. Niederle B., Pape U.F., Costa F. i wsp. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 125–138.
8. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. i wsp. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4656–4663.